

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10708

研究課題名（和文）臨床応用を目指した膵癌におけるキサントフモールの抗腫瘍作用機序の解明

研究課題名（英文）The elucidation of the antitumor effect of Xanthohumol in pancreatic cancer

研究代表者

社本 智也（Shamoto, Tomoya）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：00592502

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：ホップ由来の天然化合物で、強い抗炎症作用を持つキサントフモールは、膵癌において低用量でNF- $\kappa$ Bを抑制し、その下流の血管新生因子VEGF-AおよびIL-8の発現や産生を抑制した。さらにin vitroにて、キサントフモールは実際にHUVECの血管新生も抑制した。また、膵癌皮下移植モデルマウスを用いたin vivoにおいても、キサントフモールは膵癌に対する抗腫瘍効果があり、腫瘍の免疫染色により、micro vessel densityの低下やKi-67, p65, VEGF, IL-8の発現低下を認めた。VEGF, IL-8についてはPCRによる定量評価も行い、発現の低下をそれぞれ確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

キサントフモールは膵癌において、低用量でNF- $\kappa$ Bを有意に抑制することが解明され、その臨床応用の可能性が高いと考えられる。既存のNF- $\kappa$ B阻害薬はその副作用が問題となっていたが、ホップに含まれる天然化合物であるキサントフモールは、そのリスクが非常に少ないと考えられ、今後の膵癌治療における新たな分子標的薬剤の開発につながる創造性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Xanthohumol, a natural compound derived from hops and having a strong anti-inflammatory effect, suppressed NF- $\kappa$ B at a low dose in pancreatic cancer and suppressed the expression and production of the angiogenic factors VEGF-A and IL-8 downstream thereof. Furthermore, in vitro, xanthohumol actually suppressed HUVEC angiogenesis. In addition, xanthohumol also has an antitumor effect on pancreatic cancer in vivo using pancreatic cancer subcutaneous transplantation model mice, and immunostaining of the tumor caused a decrease in micro vessel density and the expression of Ki-67, p65, VEGF, IL-8. For VEGF and IL-8, quantitative evaluation by PCR was also performed, and a decrease in expression was confirmed.

研究分野：消化器外科

キーワード：膵癌 キサントフモール NF- $\kappa$ B 血管新生

様式 C - 19 , F - 19 - 1 , Z - 19 ( 共通 )

## 1. 研究開始当初の背景

膵癌は消化器癌のなかでも悪性度の最も高い癌である。根治手術を行っても 5 年生存率は 20% に満たなく、切除不能の患者も多い。既存の抗癌剤や放射線治療の効果も十分に満足いくものではなく、新たな分子標的薬剤の開発は急務である。

膵癌が抗癌剤に効きにくい理由として、転写因子の NF- $\kappa$ B が恒常的に活性化しており、われわれはこれまでに、転移能の高い膵癌は NF- $\kappa$ B の活性がさらに高く、血管新生能が高いことを解明した<sup>1)</sup>。さらに、NF- $\kappa$ B の抑制により、血管新生因子の VEGF や IL-8 の産生は低下し、血管新生が抑制されることを発見した<sup>2)</sup>。これらのことから、NF- $\kappa$ B は新規分子標的薬剤のターゲットになりうると考えられるが、既存の NF- $\kappa$ B 阻害薬は副作用が強いことから臨床応用にはいたっていない。

最近われわれは、ホップ由来の天然化合物であるキサントフォームが強い抗炎症作用をもち、低用量で NF- $\kappa$ B の活性を抑制することを予備実験で確認した。キサントフォームは、動脈硬化の抑制や白血病などで抗腫瘍効果の報告があるが、膵癌の血管新生に関する報告はなく、その分子生物学的機構は十分に解明されていない。これらのことを踏まえ、キサントフォームが膵癌細胞の NF- $\kappa$ B の活性を低下し、腫瘍血管新生を抑制する機序を解明する。これにより、キサントフォームが新たな分子標的薬剤の役割を果たすことを示し、臨床応用につながることを目的とする。

Reference:

- 1) Matsuo Y, Takeyama H, Ochi N, et al. Dig Dis Sci, 2010.
- 2) Shamoto T, Matsuo Y, Shibata T, et al. Pancreas. 2014.

## 2. 研究の目的

膵癌は抗癌剤が効きにくい癌である。われわれはその原因として、膵癌では転写因子 NF- $\kappa$ B が恒常的に活性化しており、NF- $\kappa$ B が血管新生因子の VEGF や IL-8 の産生を亢進することで、転移能などの悪性度を高めていることを解明した<sup>1-2)</sup>。この成果から、NF- $\kappa$ B は新規分子標的薬剤のターゲットになりうると考えられるが、既存の NF- $\kappa$ B 阻害薬は副作用が強いことから臨床応用にはいたっていない。

一方、ホップ由来の天然化合物であるキサントフォームは、強い抗炎症作用を示し、低用量で NF- $\kappa$ B を抑制することを確認した。以上の研究成果を踏まえ、本研究では、キサントフォームが膵癌細胞の NF- $\kappa$ B 活性を低下し、腫瘍血管新生を抑制することを解明する。これによりキサントフォームが新たな分子標的薬剤の役割を果たすことを示し、臨床応用を目指す。

## 3. 研究の方法

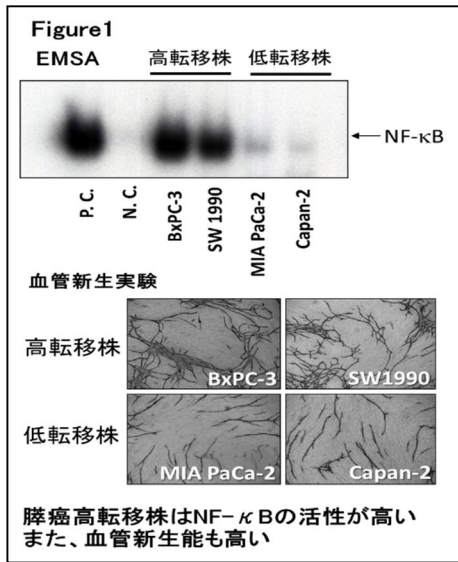
NF- $\kappa$ B が恒常的に活性化していることにより血管新生因子の産生が亢進し、悪性度が増強した膵癌に対して、天然化合物由来のキサントフォームが低用量でこれを制御することを確認し、新たな分子標的薬剤として臨床応用を目指す。キサントフォームの作用を以下の 5 点から解明する。

- (1) 悪性度の高い膵癌で NF- $\kappa$ B の活性が亢進していることを確認する。
- (2) 膵癌における NF- $\kappa$ B 活性抑制の評価。
- (3) 膵癌における血管新生因子の産生抑制の評価。
- (4) 膵癌における血管新生能の抑制の検討(*in vitro*)。
- (5) 膵癌における血管新生抑制能と抗腫瘍効果の検討(*in vivo*)

#### 4. 研究成果

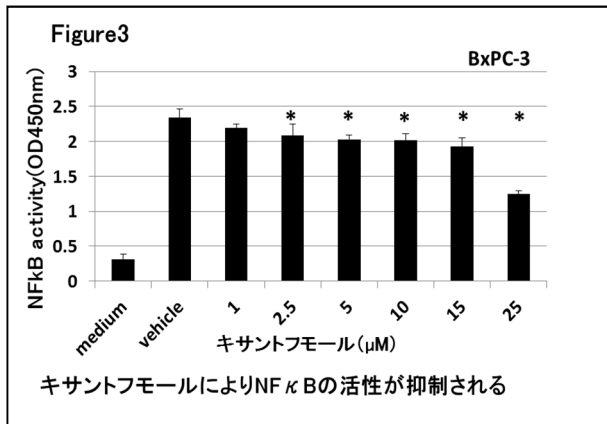
(1) 悪性度の高い膵癌で NF- $\kappa$ B の活性が亢進していることを確認する.

転移能の高い膵癌は NF- $\kappa$ B の活性がさらに高く、血管新生能が高いことを解明した.



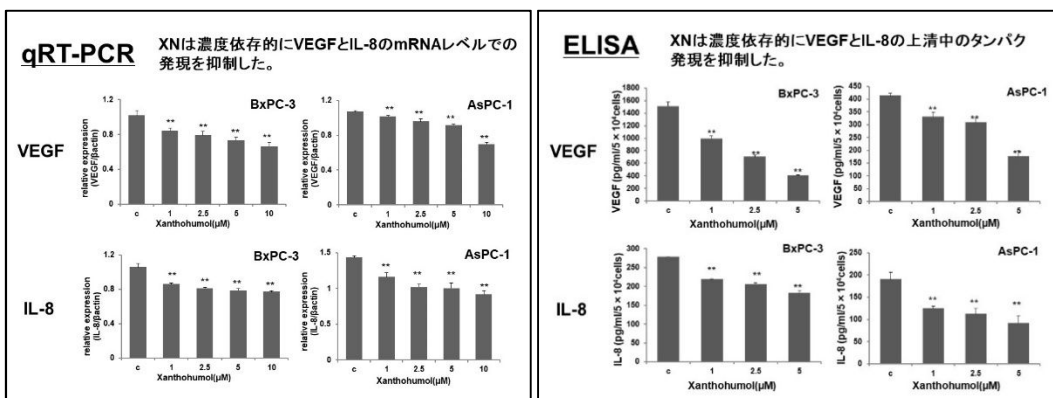
(2) 膵癌における NF- $\kappa$ B 活性抑制の評価

キサントフォームにより、低用量で NF- $\kappa$ B の活性を抑制することを解明した



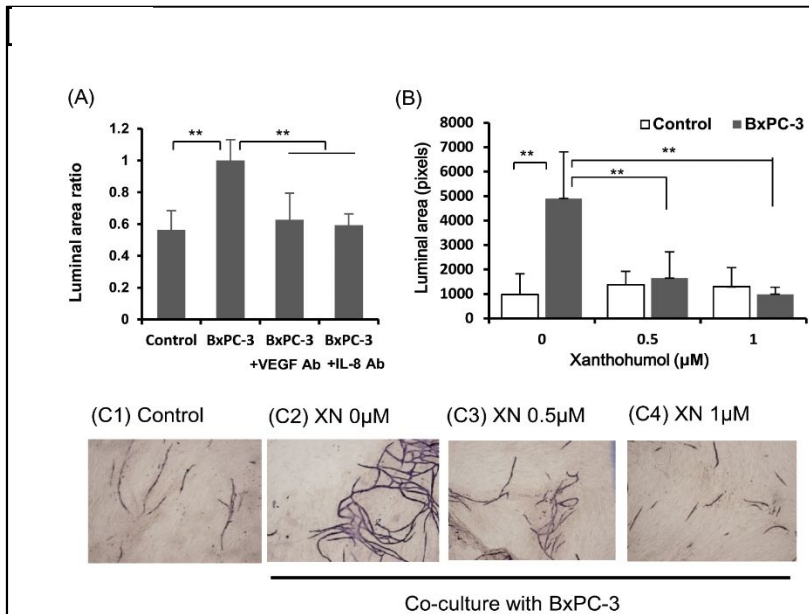
(3) 膵癌における血管新生因子の産生抑制の評価.

キサントフォームにより、膵癌細胞株における血管新生因子である VEGF と IL-8 の産生が抑制された.



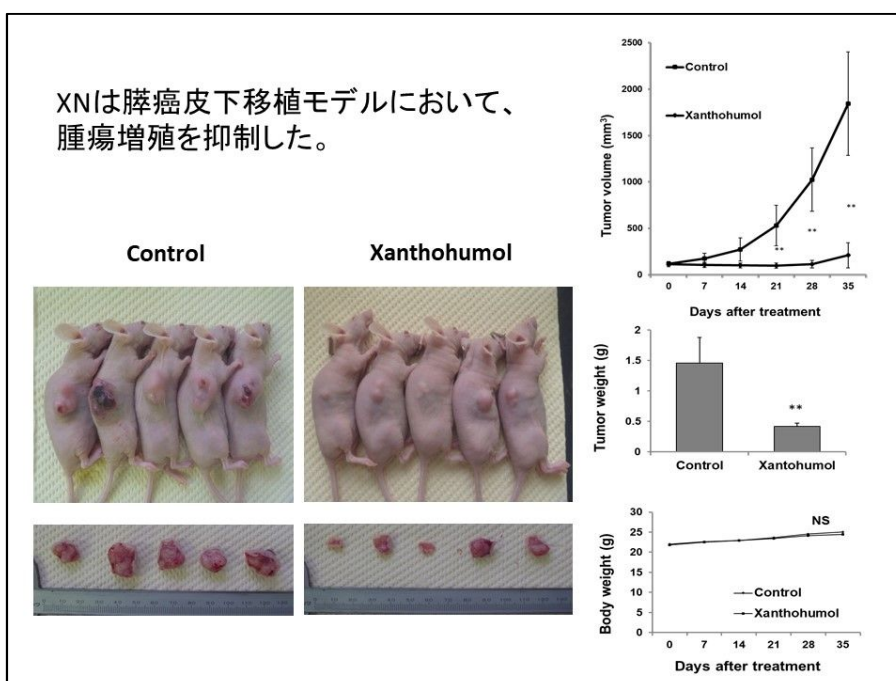
(4) 膵癌における血管新生能の抑制の検討(*in vitro*).

最初に膵癌細胞による血管内皮細胞の管腔形成能の変化を検討し、膵癌細胞との共培養による血管内皮細胞の管腔形成能の亢進を認めた。次に、それに対するキサントフモールの抑制効果を評価したところ、管腔形成能はキサントフモールにより有意に抑制された。



(5) 膵癌における血管新生抑制能と抗腫瘍効果の検討(*in vivo*)

ヌードマウスを用いて膵癌皮下移植モデルを作成し、キサントフモールの抗腫瘍効果を検討した。さらに、摘出した腫瘍を免疫染色法にて評価し、細胞増殖や血管新生に対する影響を検討した。ヌードマウスの皮下に膵癌細胞株 BxPC-3 を移植し、その後キサントフモールを 5 週間腹腔内投与したところ、キサントフモールによる腫瘍縮小効果を認めた。摘出腫瘍に対する免疫染色においては、キサントフモールを投与した群において、Ki-67 の発現低下、microvessel density の低下、p65, VEGF, IL-8 の発現低下を認めた。VEGF, IL-8 は免疫染色の他に PCR も行い、mRNA 発現の低下もそれぞれ確認した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 松尾洋一、森本守、坪井謙、社本智也、齊藤健太	4. 巻 75
2. 論文標題 化学療法抵抗性膵癌におけるCXCL12-CXCR4シグナルの重要性	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 肝胆膵	6. 最初と最後の頁 777-783
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 齊藤健太、松尾洋一、林祐一、今藤裕之、坪井 謙、 社本智也、 森本 守、高橋広城、石黒秀行、瀧口修司
2. 発表標題 膵癌におけるxanthohumolの血管新生抑制効果に対する検討
3. 学会等名 第118回日本外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齊藤健太、松尾洋一、林祐一、今藤裕之、坪井 謙、 社本智也、 森本 守、高橋広城、石黒秀行、瀧口修司
2. 発表標題 Xanthohumolの膵癌におけるNF- $\kappa$ Bシグナルを介した血管新生抑制効果の検討
3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齊藤健太、松尾洋一、林祐一、今藤裕之、坪井 謙、 社本智也、 森本 守、高橋広城、石黒秀行、瀧口修司
2. 発表標題 The effect of two natural compounds (xanthohumol and zerumbone) for inhibiting angiogenesis through the blocking NF- $\kappa$ B activation in pancreatic cancer
3. 学会等名 第30回肝胆膵外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松尾洋一, 今藤裕之, 齊藤健太, 佐藤崇文, 坪井 謙, 社本智也, 森本 守, 小出修司, 竹山廣光
2. 発表標題 ケモカインを標的としたGemcitabineに続く次世代膵癌治療薬の開発
3. 学会等名 第103回日本消化器病学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松尾洋一, 今藤裕之, 齊藤健太, 佐藤崇文, 坪井 謙, 社本智也, 森本 守, 高橋広城, 石黒秀行, 竹山廣光
2. 発表標題 膵癌のearly biomarkerとしてのLipocalin-2の役割とシグナルの解明
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松尾洋一, 森本 守, 佐藤崇文, 齊藤健太, 今藤裕之, 坪井 謙, 社本智也, 坂本宣弘, 石黒秀行, 高橋広城, 竹山廣光
2. 発表標題 膵癌における血管新生因子発現に関するIGF-1シグナルの役割
3. 学会等名 第48回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齊藤健太, 松尾洋一, 森本 守, 坪井 謙, 社本智也, 佐藤崇文, 大久保友貴, 前田祐三, 今藤裕之, 竹山廣光
2. 発表標題 Xanthohumol の膵癌細胞株におけるNF B シグナルを介した抗腫瘍効果に対する検討
3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松尾洋一、森本 守、坪井 謙、社本智也、佐藤崇文、齊藤健太、今藤裕之、高橋広城、石黒秀行、瀧口修司
2. 発表標題 肺癌肝転移能に関わる血管新生の役割とサイトカインネットワーク
3. 学会等名 第26回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	齊藤 健太  (SAITO Kenta)  (10770240)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教   (23903)	
研究分担者	松尾 洋一  (MATSUO Yoichi)  (40381800)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授   (23903)	
研究分担者	今藤 裕之  (IMAFUJI Hiroyuki)  (80790641)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教   (23903)	